

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-171264

(43)Date of publication of application : 17.06.2003

(51)Int.Cl.

A61K 9/52
A61K 38/04
A61K 47/34
A61P 5/04
B01J 13/12

(21)Application number : 2001-374808

(71)Applicant : TAIYO YAKUHIN KOGYO KK

(22)Date of filing : 07.12.2001

(72)Inventor : OMURA TADAYOSHI

SEKINO JUN

OKAZAKI JUNYA

TAKEYAMA KEISUKE

(54) MICROCAPSULE AND METHOD FOR PRODUCING THE SAME

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method for producing a sustained release microcapsule exhibiting sufficient sustained release property without using a thickening material, preventing the complication of the production of the raw materials and the process for the drug preparation and keeping high content of the main drug in the capsule.

SOLUTION: A W/O-type emulsion is produced by using a solution containing a water-soluble drug as the inner water phase and a solution containing a polymer as the oil phase. The emulsion is dispersed in an outer water phase to obtain a W/O/W-type emulsion and the product is dried in liquid to obtain the sustained release microcapsule of the water-soluble drug. A water-soluble metal salt compound is added to the water phase to be used at or after the preparation of the W/O/W-type emulsion.

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003-171264

(P2003-171264A)

(43)公開日 平成15年6月17日 (2003.6.17)

(51)Int.Cl.⁷

A 6 1 K 9/52
38/04
47/34
A 6 1 P 5/04
B 0 1 J 13/12

識別記号

F I

テ-マコード(参考)

A 6 1 K 9/52
47/34
A 6 1 P 5/04
B 0 1 J 13/02
A 6 1 K 37/43

4 C 0 7 6
4 C 0 8 4
4 G 0 0 5
J

審査請求 未請求 請求項の数11 O L (全 6 頁)

(21)出願番号 特願2001-374808(P2001-374808)

(22)出願日 平成13年12月7日 (2001.12.7)

(71)出願人 000208145

大洋薬品工業株式会社
愛知県名古屋市中区丸の内二丁目16番29号

(72)発明者 大村 忠義

岐阜県高山市神田町1-29

(72)発明者 関野 順

茨城県牛久市下根町387-2 ひたち野東
108-1/6-506

(72)発明者 岡崎 純也

岐阜県高山市江名子町2415-1

(74)代理人 100086324

弁理士 小野 信夫 (外1名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】マイクロカプセル及びその製造方法

(57)【要約】

【課題】増粘物質を使用することなく、また、原材料の調製や、製剤化の過程が煩雑とならず、しかも主薬封入率が高く、十分な徐放性を示す徐放型マイクロカプセル剤を製造するための方法を提供すること。

【解決手段】水溶性薬物を含む溶液を内水相、高分子重合物を含む溶液を油相としてW/O型乳化物を調製し、該乳化物を外水相に分散させてW/O/W型乳化物を調製した後、これを液中乾燥法に付して水溶性薬物の徐放性マイクロカプセルを製造する方法において、W/O/W型乳化物の調製以降に使用される水相に水溶性金属塩化合物を添加することを特徴とするマイクロカプセルの製造方法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 水溶性薬物を含む溶液を内水相、高分子重合物を含む溶液を油相としてW/O型乳化物を調製し、該乳化物を外水相に分散させてW/O/W型乳化物を調製した後、これを液中乾燥法に付して水溶性薬物の徐放性マイクロカプセルを製造する方法において、W/O/W型乳化物の調製以降に使用される水相に水溶性金属塩化合物を添加することを特徴とするマイクロカプセルの製造方法。

【請求項2】 水溶性金属塩化合物を添加する水相が、W/O/W型乳化物を作る際の外水相である請求項1記載のマイクロカプセルの製造方法。

【請求項3】 水溶性金属塩化合物を添加する水相が、液中乾燥の際の水相である請求項1記載のマイクロカプセルの製造方法。

【請求項4】 水溶性薬物がゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)亢進作用薬である請求項1乃至請求項3の何れかの項記載のマイクロカプセルの製造方法。

【請求項5】 水溶性薬物が黄体形成ホルモン放出ホルモンもしくは黄体形成ホルモン放出ホルモンと同様の作用を有する誘導体である請求項4記載のマイクロカプセルの製造方法。

【請求項6】 水溶性金属塩化合物がアルカリ土類金属もしくは遷移金属塩化合物である請求項1乃至請求項5の何れかの項記載のマイクロカプセルの製造方法。

【請求項7】 水溶性金属塩化合物が亜鉛塩化合物であることを特徴とする請求項1乃至請求項6記載の何れかの項記載のマイクロカプセルの製造方法。

【請求項8】 高分子重合物がポリ乳酸または乳酸とグリコール酸の共重合物である請求項1乃至請求項7の何れかの項記載のマイクロカプセルの製造方法。

【請求項9】 水溶性薬物を含む溶液を内水相、高分子重合物を含む溶液を油相としてW/O型乳化物を調製し、該乳化物を水溶性金属塩化合物を含有する外水相に分散させてW/O/W型乳化物を調製した後、これを液中乾燥法に付すことにより得られる水溶性薬物の徐放性マイクロカプセル。

【請求項10】 水溶性薬物を含む溶液を内水相、高分子重合物を含む溶液を油相としてW/O型乳化物を調製し、該乳化物を外水相に分散させてW/O/W型乳化物を調製した後、これを水溶性金属塩化合物を含有する水相を用いる液中乾燥法に付すことにより得られる水溶性薬物の徐放性マイクロカプセル。

【請求項11】 請求項9または10記載の水溶性薬物の徐放性マイクロカプセルを含有する医薬品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、水溶性薬物のマイクロカプセルの製造法に関し、更に詳細には、水溶性薬物の持続性製剤として有用な徐放型マイクロカプセルの

製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】医薬活性物質は、ある一定の血中濃度範囲で薬効を発現するが、その濃度範囲を超えると毒性を示し始め有害作用の危険性が大きくなる。従って、薬剤は、医薬活性物質が上記血中濃度を超えないように投与する必要があり、特に長期間に渡り薬物を投与する場合には、有害作用の発現しない薬物血中濃度に制御することが重要となる。

【0003】特に、各種ビタミン、ホルモン、糖尿病治療剤、高圧利尿剤、尿酸排泄促進剤等の生体恒常性を維持するための薬剤は、長期間の投与が必要な場合が多い。これらの長期投与の必要な医薬品には、薬理効果発現機序により、a) 薬理効果が体液中有効濃度に余り依存せず、且つ過剰な薬理効果が生体にとって有害となるものと、b) 体液中有効濃度に依存して薬理効果が現れ、且つ急激な薬理効果の発現や過剰な薬理効果の発現が生体にとって有害であるために定期的に薬用量を調整する必要があるものとが存在する。そして、特に、後者のタイプの医薬品では、血中濃度を持続的に一定有効濃度範囲に保つことが極めて重要であるため、持続性製剤とする必要性が高い。

【0004】医薬品の分野において、持続性製剤を得るための手段は、幾つか知られているが、その一つとして、放出性を制御したマイクロカプセルの利用が挙げられる。例えば、特開昭57-118512号公報には、鉱物油、植物油などのコアセルベーション剤を用いた相分離法によるマイクロカプセル化が開示されている。

【0005】また、特開昭60-100516号公報及び特開昭62-201816号公報には、内水相にゼラチン等の増粘物質を添加し、粘度を高くすることによって、薬物保持率を向上させる水中乾燥法によるマイクロカプセルの調製法が開示されている。更に、特開平8-217691号公報では、水溶性ペプチド性生理活性物質の水不溶性又は水難溶性多価金属塩を利用するマイクロカプセルの調製法が、特開平8-3055号公報では水溶性脂肪族カルボン酸金属塩と生体内分解性ポリマーにより予め生体内分解性マトリックスを作成しておき、当該生体内分解性マトリックスに水溶性ペプチドを水中で浸透させるマイクロカプセルの調製法が、特開平10-7583号公報では予め金属塩とした生体内分解性高分子重合物を利用したマイクロカプセルの調製法が、特開平10-231252では予め酸化亜鉛体とした乳酸-グリコール酸共重合体（以下、PLGAと略記することがある）に固体状態の生理活性物質を分散することによるマイクロカプセルの調製法が開示されている。

【0006】更にまた、特開平8-169818号公報では、乳酸とグリコール酸を原料として使用するPLGAにおいて原料であるモノマーを除去し、一定の値以下

にし当該PLGAを利用することを特徴とするマイクロカプセルが、特開平11-1443号公報には触媒を使用せずに製造したPLGAを利用することを特徴とするマイクロカプセルが開示されている。

【0007】しかしながら、上記した方法も未だ十分に満足いくものといいうるものではなかった。例えば、マイクロカプセルに捕集される主薬の含量は仕込量に対して10%前後であり（特開昭62-201816号公報、実施例）、薬物やマイクロカプセル剤皮自体を加工する必要があることや、マイクロカプセル剤皮原料の製造方法が限定されるなど、原料調達が限定され、工程や操作が煩雑となるなど、必ずしも経済的な方法と言い難かった。また、増粘物質としてゼラチン等の抗原性に問題を有する添加物を使用することは、臨床使用上望ましいとはいえないかった。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】従って、増粘物質を使用することなく、また、原材料の調製や、製剤化の過程が煩雑とならず、しかも主薬封入率が高く、十分な徐放性を示す徐放型マイクロカプセル剤を製造するための方法の提供が求められていた。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決すべく検討した結果、W/O/W型乳化物を液中乾燥法に付して水溶性薬物の徐放性マイクロカプセルを製造する方法において、W/O/W型乳化物を作る段階以降で使用する水相に水溶性金属塩化合物を添加すれば、増粘物質の添加や、特段の原材料の調製を行うことなく、薬物の取り込みが十分で、しかも初期バーストの少ない徐放型マイクロカプセルが得られることを見出した。また、この方法によれば、薬物の徐放性が改善されることも見出し、本発明を完成した。

【0010】すなわち本発明は、水溶性薬物を含む溶液を内水相、高分子重合物を含む溶液を油相としてW/O型乳化物を調製し、該乳化物を外水相に分散させてW/O/W型乳化物を調製した後、これを液中乾燥法に付して水溶性薬物の徐放性マイクロカプセルを製造する方法において、W/O/W型乳化物の調製以降に使用される水相に水溶性金属塩化合物を添加することを特徴とするマイクロカプセルの製造方法である。

【0011】

【発明の実施の形態】本発明を実施するには、まず、水溶性薬物を含む溶液を内水相とし、高分子重合物を含む溶液を外油相とするW/Oエマルションを調製することが必要である（一次乳化）。

【0012】本発明に用いられる水溶性薬物としては、水溶性であれば特に限定されず、その例として、生理活性を有するポリペプチド、各種ビタミン、ホルモン、糖尿病治療剤、尿酸排泄促進剤、抗生物質、抗腫瘍剤、解熱剤、鎮痛剤、消炎剤、鎮咳去痰剤、筋弛緩剤、抗てん

かん剤、抗潰瘍剤、抗うつ剤、抗アレルギー剤、強心剤、不整脈用剤、血管拡張剤、降圧利尿剤、糖尿病治療剤、抗凝血剤、止血剤、抗結核剤、ホルモン剤、麻薬拮抗剤等が挙げられる。

【0013】特にホルモン剤の中で、ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）亢進作用薬は、その薬効から本発明で用いられる薬物として好ましい。これらには黄体形成ホルモン放出ホルモンもしくは黄体形成ホルモン放出ホルモンと同様な作用を有する誘導体が含まれ、その具体例の一つとして酢酸リュープロレンが挙げられる。

【0014】一方、外油相に含まれる高分子重合物は、放出制御性物質として作用するものであり、生体適合性を有し、水溶性薬物を持続的に放出可能な物質が挙げられる。又、乳化可能で親水基、親油基を有する物質で、ポリマーもしくは低分子量の物質である場合にも製造過程において重合する物質で皮膜構造の形成可能な物質が望ましい。これらの例として、ポリ乳酸、或いは乳酸／グリコール酸比率が100/0～10/90の乳酸－グリコール酸のコポリマー、ヒアルロン酸もしくはその塩、コンドロイチン硫酸もしくはその塩等のムコ多糖類、界面重合可能なアミノ酸、ポリアスパラギン酸等のポリアミノ酸等が挙げられる。本発明においてこれらから選ばれる一種ないし二種以上を使用することができる。

【0015】これらの水溶性薬物と高分子重合物を用いてW/Oエマルションを調製するには、放出制御性物質は適当な溶媒に溶解させた後、これに水溶性薬物を水性溶媒に溶解した溶液を添加して攪拌・分散させればよい。

【0016】高分子重合物を溶解させるための溶媒は、使用される放出制御性物質により相異するが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等の溶媒が用いられる。このうち、より好ましい溶媒としては、溶媒1mL当たり、放出制御性物質を0.01～1.0g程度溶解することができる溶媒が挙げられる。

【0017】また、水溶性薬物を溶解するための水性溶媒としては、水性溶媒であれば特に限定はないが、精製水、イオン交換水、注射用水等の水や、グリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等のアルコール類が用いられ、これらのうち一種を単独で用いてもよく、又、二種以上を混合して用いても良い。このうち、水と多価アルコールの混合溶液が好ましく、特に水とポリエチレングリコールの組み合わせが好ましい。水と多価アルコールの配合割合は使用する多価アルコールによって適宜調整する必要があるが、水100重量部に対して0.1～2.00重量部が好ましく、1～1.50重量部がより好ましく、1.0～1.00重量部が更に好ましい。また、本発明に使用するポリエチレングリコールの重合度に特に限定はないが、平均分子量が6,000未

満の物が好ましく、600未満のものがより好ましい。

【0018】このW/Oエマルションの攪拌・分散は、使用する薬物、放出制御物質に応じてその程度を調整することができ、所望の粒子径のW/Oエマルションを得る。この攪拌・分散の条件は、特に限定する必要はないが、例えば振盪器を用いた場合は、振盪1,000～3,000回/分で、10～30分程度行えば良く、高速攪拌器の場合には、1,500～30,000 rpm程度で、10～1,200秒程度行えば良い。なお、ゴナドトロビン放出ホルモン亢進作用薬の場合には、その作用様式から、充分に細かいW/Oエマルションを作成する必要があり、一次乳化液が透明になるまで攪拌・分散することが好ましい。また、一次乳化の際の液温は使用する薬物、放出制御物質によって適宜調整されるが、ゴナドトロビン放出ホルモン亢進作用薬の場合には、5～25℃が好ましい。

【0019】このようにして得られたW/Oエマルションは、次に外水相中に滴下され、W/O/Wエマルションが調製される（二次乳化）。

【0020】このW/O/Wエマルションから徐放型マイクロカプセルを得るには、当該エマルションの油相中から溶媒を揮発させて固化させればよい。油相中からの溶媒の揮発は、いわゆる液中乾燥法により行うことができ、W/O/Wエマルション溶液に水性溶媒を添加して、気流下の攪拌、減圧下の攪拌等を行えばよい（液中乾燥）。

【0021】本発明においては、二次乳化もしくは液中乾燥の際に使用する水相のうち、何れか一方もしくは双方に水溶性金属塩化合物を添加することが重要である。添加される水溶性金属塩化合物における金属分としては、アルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム、マグネシウム等）、遷移金属（例えば、鉄、銅、亜鉛等）が挙げられる。そのうち、多価金属塩が好ましく、特にアルカリ土類金属又は遷移金属が好ましく、さらに好ましくは亜鉛である。

【0022】また、水溶性金属塩化合物のアニオン分としては、酢酸アニオン、塩化アニオン、硫酸アニオン等が挙げられる。

【0023】W/O/W型乳化物の調製以降に使用される水相に添加される水溶性金属塩化合物の量は、マイクロカプセル化する水溶性医薬活性成分、マイクロカプセル剤皮の種類および量等によって適宜調整する必要があるが、0.01～30 W/V%が好ましく、0.05～10 W/V%がより好ましく、0.1～5 W/V%が更に好ましい。

【0024】水溶性金属塩化合物を二次乳化の際の水相に添加する場合は、必要により乳化安定剤又は分散助剤をそれぞれ単独か、もしくは組み合わせて添加することができる。このうち、乳化安定剤としてはポリソルベ-

ト等の界面活性剤、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース、レシチン、ゼラチン等が挙げられ、このうち一種もしくは二種以上を組み合わせて使用しても良い。また、分散助剤としては、D-ソルビトール、マンニトール等の糖アルコール、水溶性多糖類、アミノ酸等が挙げられ、これらのうちの一種もしくは二種以上を組み合わせて使用しても良い。

【0025】これら乳化剤ないしは分散助剤の二次乳化の際の水相中への添加量は、特に制限されるものではないが、0.01～5 W/V%程度とすることが好ましい。

【0026】二次乳化の際の乳化攪拌は、1,500～30,000 rpmで、10～6,000秒行えばよく、より好ましくは3,000～20,000 rpmで、30～3,000秒である。

【0027】また、水溶性金属塩化合物を液中乾燥時の水相に添加する場合は、液中乾燥を促進させるためのエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、ポリビニルアルコール等の多価アルコールの一種もしくは二種以上とを組み合わせて添加することができる。また、液中乾燥時の環境、操作条件として、減圧下もしくは窒素気流下での攪拌等が挙げられる。

【0028】液中乾燥による固化の後、必要に応じて、洗浄、乾燥させることにより本発明のマイクロカプセルが得られる。この洗浄は、遠心分離等により固化した徐放型マイクロカプセルを分散し、次いで、これを水相に分散させることにより行われる。尚、ここで使用される水相には、必要により賦形剤ともなるD-マンニトール等の糖アルコールもしくは糖類を加えても良い。また、洗浄された徐放型マイクロカプセルは、例えば、凍結乾燥等の手段で乾燥せられれば、固体の徐放型マイクロカプセルとして得ることができる。

【0029】以上のごとくして得られた徐放型マイクロカプセルは、外層に放出制御物質である高分子重合物を含み、内層に水溶性薬物を含むものであるから水溶性薬物は持続性をもって放出され、徐放効果が期待されるものである。

【0030】この徐放型マイクロカプセルは、液体中に分散した液状のものであれば、点鼻剤、点眼液、坐剤、注射液、液状経口投与剤等とすることができます。特に注射液として使用する場合にはプレフィルドシリンジ剤形とすることが好ましい。

【0031】また、乾燥し、固形化した物は、そのままでも例えば細粒剤、注射用製剤等として使用することができるが、更に種々の製剤、例えば、顆粒剤、カプセル剤、錠剤、注射用製剤等を製造する場合の原料として使用することができる。特に注射剤として使用する場合には、注射用の固形製剤と溶解液が同一シリンジ中に隔壁された状態で収納され、用時に注射液として調整でき

るダブルチャンバーシリンジ形態の剤形とすることが好ましい。

【0032】

【発明の効果】かくして得られる徐放性マイクロカプセルは薬物の封入率が向上し、初期バーストが少なく、優れた徐放性を示す、経済的にも臨床使用的にも優れた徐放性マイクロカプセルである。

【0033】

【実施例】以下実施例を挙げ本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例により何ら拘束されるものではない。

【0034】実施例 1

乳酸・グリコール酸共重合体（3：1平均分子量15,000/PLGA）870mgをジクロロメタン1.0mlに溶解した液を調製した。この溶液に、酢酸リュープロレリン98.8mg、平均分子量400のポリエチレングリコール102mgを85mgの注射用水に溶解した酢酸リュープロレリン水溶液を添加し、ボルテックスミキサーを使用して透明になるまで攪拌・混合（振盪2,000回/分、10分）してW/Oエマルションを得た。

【0035】このW/Oエマルションを1W/V%のポリビニルアルコール水溶液3mlと共に攪拌・混合し（10,000rpm；60秒）、W/O/Wエマルションを得た。

【0036】これとは別に、酢酸亜鉛2.1g、ポリビニルアルコール3.0gを注射用水300mlに溶解し、この水溶液にW/O/Wエマルションを加え、プロペラ攪拌機で攪拌し液中乾燥に付した（3時間）。

【0037】このようにして得られたマイクロカプセルを200メッシュで篩過し、マイクロカプセルを分取し、D-マンニトール86mgを添加して攪拌・混合の後、凍結乾燥し、徐放性マイクロカプセルを粉末として得た。

【0038】PLGAの仕込量に対するマイクロカプセルの収率は78.7%であり、マイクロカプセルへの酢酸リュープロレリンの封入率は102.5%であった。

【0039】実施例 2

乳酸・グリコール酸共重合体（3：1平均分子量15,000/PLGA）870mgをジクロロメタン1.0mlに溶解した液を調製した。この溶液に、酢酸リュープロレリン98.8mg、平均分子量400のポリエチレングリコール102mgを85mgの注射用水に溶解した酢酸リュープロレリン水溶液を添加し、ボルテックスミキサーを使用して透明になるまで攪拌・混合（振盪2,000回/分、10分）してW/Oエマルションを得た。

【0040】これとは別に、酢酸亜鉛0.9g、ポリビニルアルコール3.0gを注射用水300mlに溶解し、酢酸亜鉛含有の水溶液を作成した。この酢酸亜鉛含

有水溶液のうち3mlとW/Oエマルションと共に攪拌・混合し（10,000rpm；60秒）、W/O/Wエマルションを得た。

【0041】残りの酢酸亜鉛水溶液にW/O/Wエマルションを加え、プロペラ攪拌機で攪拌し液中乾燥に付した（3時間）。

【0042】このようにして得られたマイクロカプセルを200メッシュで篩過し、マイクロカプセルを分取し、D-マンニトール86mgを添加して攪拌・混合の後、凍結乾燥し、徐放性マイクロカプセルを粉末として得た。

【0043】PLGAの仕込量に対するマイクロカプセルの収率は70.7%であり、マイクロカプセルへの酢酸リュープロレリンの封入率は99.7%であった。

【0044】比較例

乳酸・グリコール酸共重合体（3：1平均分子量15,000/PLGA）870mgをジクロロメタン1.0mlに溶解した液を調製した。この溶液に、酢酸リュープロレリン98.8mg、平均分子量400のポリエチレングリコール102mgを85mgの注射用水に溶解した酢酸リュープロレリン水溶液を添加しボルテックスミキサーを使用して透明になるまで攪拌・混合（振盪2,000回/分、10分）してW/Oエマルションを得た。

【0045】これとは別に、ポリビニルアルコール3.0gを注射用水300mlに溶解し、ポリビニルアルコール含有の水溶液を作成した。このポリビニルアルコール含有水溶液のうち3mlとW/Oエマルションと共に攪拌・混合し（10,000rpm；60秒）、W/O/Wエマルションを得た。

【0046】残りのポリビニルアルコール水溶液にW/O/Wエマルションを加え、プロペラ攪拌機で攪拌し液中乾燥に付した（3時間）。

【0047】このようにして得られたマイクロカプセルを200メッシュで篩過し、マイクロカプセルを分取し、D-マンニトール86mgを添加して攪拌・混合の後、凍結乾燥し、比較マイクロカプセルを粉末として得た。

【0048】PLGAの仕込量に対するマイクロカプセルの収率は58.6%であり、マイクロカプセルへの酢酸リュープロレリンへの封入率は58.2%であった。

【0049】試験例

実施例2により得られた酢酸リュープロレリンのマイクロカプセル（酢酸リュープロレリンとして3.75mg）及び酢酸リュープロレリンマイクロカプセル注射の市販製剤（リュープリン3.75mg）を以下の組成の懸濁用液1mlに懸濁してラット10匹に酢酸リュープロレリンとして0.9mgを皮下注で投与し、その後28日間の血清中濃度推移（採血ポイント：投与後3時間、6時間、1、2、3、7、14、21、28日目）

を測定した。

【0050】懸濁用液 1ml 中

D-マンニトール	50mg
カルメロースナトリウム	5mg
ポリソルベート80	1mg
注射用水	適量

【0051】ラットの血清中濃度測定の結果、実施例2製剤は投与3時間後の平均血清中濃度は4.35ng/mlであり、市販製剤の投与3時間後の平均血清中濃度は9.13ng/mlであった。また、投与21日目および28日目の平均血清中濃度は、実施例2製剤でそれぞれ0.86ng/ml、0.49ng/mlであり、市販製剤ではそれぞれ0.10ng/ml、0.24ng/mlであった。

【0052】したがって、本発明のマイクロカプセル

は、市販製品よりも初期バーストが抑制され、持続性に優れていた。

【0053】実施例 3

実施例2により得られた酢酸リュープロレリンマイクロカプセルの酢酸リュープロレリンとして3.75mg量と試験例の懸濁用液1mlを、シリンジ内部にミドリストッパーが付いたダブルチャンバーシリンジにそれぞれ隔離される状態で充填し、プレフィルドシリンジタイプの医薬製剤を得た。

【0054】実施例 4

酢酸リュープロレリンを塩酸ピリドキシンに代える以外は実施例1と同様にして塩酸ピリドキシンのマイクロカプセルをえた。マイクロカプセルの収率及び主薬のマイクロカプセルへの封入率は実施例1と同様であった。

以上

フロントページの続き

(72)発明者 武山 敬祐

愛知県一宮市下沼町3-26-5

Fターム(参考) 4C076 AA67 BB11 CC24 CC30 EE24H
FF32 GG30
4C084 AA03 BA44 DB09 MA38 MA66
NA12 ZC032 ZC242
4G005 AA01 AB15 AB25 BA12 BB01
DB22X DD27Y EA03